

English abstract of reference 3

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-062037

(43)Date of publication of application : 04.03.2003

(51)Int.Cl. A61J 1/05
B08B 3/08
B29D 31/00
// B29K 19:00

(21)Application number : 2001-252562 (71)Applicant : DAIKYO SEIKO LTD

(22)Date of filing : 23.08.2001 (72)Inventor : SUDO MORIAKI

**(54) MANUFACTURING METHOD OF RUBBER STOPPER FOR MEDICINE/
MEDICAL GOODS**

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for manufacturing a rubber stopper having remarkably high cleanliness (including very little foreign materials and fine grains) and high level of safety for medicine/medical goods in a reliable and effective manner.

SOLUTION: In the method for manufacturing the rubber stopper for medicine/medical goods, in which the rubber stopper is produced through processes of mixing and kneading, molding, cleaning, drying and final inspection in this order, the molding process and the processes after it are performed under the atmosphere stepwisely raised level of air cleanliness.

reference 3

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-62037

(P2003-62037A)

(43)公開日 平成15年3月4日(2003.3.4)

(51)Int.Cl.¹

識別記号

F I

マーク(参考)

A 61 J 1/05

B 08 B 3/08

A 3 B 201

B 08 B 3/08

B 29 D 31/00

4 F 213

B 29 D 31/00

B 29 K 19:00

// B 29 K 19:00

A 61 J 1/00

3 1 5 Z

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全8頁)

(21)出願番号

特願2001-252562(P2001-252562)

(71)出願人 000149000

株式会社大協精工

東京都墨田区墨田3丁目38番2号

(22)出願日

平成13年8月23日(2001.8.23)

(72)発明者 須藤 盛皓

東京都墨田区墨田三丁目38番2号 株式会
社大協精工内

(74)代理人 100077698

弁理士 吉田 勝広 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医薬・医療品用ゴム栓の製造方法

(57)【要約】

【課題】 従来よりも清浄度が著しく高く(付着異物や微粒子が著しく少ない)、安全性のより高い医薬・医療用ゴム栓を確実、且つ効率よく製造することができる製造方法を提供すること。

【解決手段】 配合・混練工程、成形工程、洗浄工程、乾燥工程、及び最終検査工程をこの順に経て医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法において、成形工程以降の工程を空気清浄度が段階的に高レベルとなる工程雰囲気下に実施することを特徴とする高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 配合・混練工程、成形工程、洗浄工程、乾燥工程、及び最終検査工程をこの順に経て医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法において、成形工程以降の工程を空気清浄度が段階的に高レベルとなる工程雰囲気下に実施することを特徴とする高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法。

【請求項2】 乾燥工程以降の工程を洗浄工程までよりも高レベルの空気清浄度雰囲気下に実施する請求項1に記載の高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法。

【請求項3】 洗浄工程までをM6. 5～M4. 5の空気清浄度雰囲気下に、乾燥工程以降をM5. 5～M3. 5の雰囲気下に実施する（但し、乾燥工程以降の空気清浄度は洗浄工程までの空気清浄度よりも高い）請求項2に記載の高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法。

【請求項4】 洗浄工程が、アルカリ洗浄処理工程、酸洗浄処理工程及び温水洗浄処理工程からなり、これらの処理工程の全てを上記の順に、同一の処理槽中で行う請求項1～3のいずれか1項に記載の高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法。

【請求項5】 温水洗浄処理工程における洗浄水は、他の洗浄処理工程における用水よりも清浄度が高い請求項4に記載の高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法。

【請求項6】 乾燥工程はシャワー洗浄処理工程と乾燥処理工程を含み、シャワー洗浄処理工程の洗浄水は、洗浄工程の温水洗浄処理工程における洗浄水の品質と同等である請求項1に記載の高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法。

【請求項7】 成形工程以降の任意の工程で除電処理する請求項1～6のいずれか1項に記載の高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法。

【請求項8】 工程間のゴム栓の搬送を無人自動搬送手段による請求項1～7のいずれか1項に記載の高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法。

【請求項9】 請求項1～8のいずれか1項に記載の方法で得られる高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬・医療品用ゴム栓の製造方法に関し、更に詳しくは、ゴム栓への異物や微粒子の付着が著しく低減された高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】（背景）近年、食品への異物混入や、医療ミスなどが社会問題となるなど、食品や医療の安全性への関心が非常に高くなっている。このような社会現象は、当然、今日の医療行為に必要不可欠となっている医

薬品へも反映され、現在の医薬品には、高い清浄度のみならず、優れた視認性や操作性までもが求められている。このような要望は、その包装材料である医薬・医療用ゴム栓にも反映され、現在では、各国の薬局方に適合するばかりでなく、それ以上の品質を有する多種多様な製品を、迅速に製造するシステム（H A C C Pに対応する）が必要とされている。

【0003】従来から、清浄度の高い医薬・医療用ゴム栓、即ち、繊維くずや毛髪などの異物（直径あるいは長さが50 μm以上で、肉眼で判別可能なものをいう。）や微粒子（直径あるいは長さが50 μm未満の肉眼で判別できないものをいう。）の付着が少ない上記ゴム栓を製造するために、製造工程中に洗浄工程を設け、製造工程内で付着した異物および微粒子を洗い流すことにより、自社製品規格や日本薬局方、米国薬局方等の規格を満足する清浄度の高いゴム栓を製造していた。

【0004】そもそもゴム栓に異物や微粒子が付着するのは、ゴム栓が摩擦により帶電する性質のある高分子物質（ゴム状重合体）から形成されていること及びゴム栓製造工程雰囲気中に異物や微粒子が存在することにある。成形工程で製造されたゴム栓は、最終検査工程を経るまでに、ゴム栓同士、ゴム栓とコンテナー等の他の物品とが接触し、静電気を帯びる。この静電気によって工程雰囲気中の異物や微粒子がゴム栓に付着するのである。帶電を防止する方法として帶電防止剤の使用があるが、ゴム栓には、その使用目的から帶電防止剤を使用することはできない。従って、洗浄工程で付着物を洗い流すことが最善の方法であるが、洗浄を充分に実施しても特に付着微粒子の除去には限度があり、洗浄だけではより高度な清浄度を有するゴム栓に対する要求に応えられない場合があった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明はこのような事情に鑑みてなされたものであり、本発明の目的は、従来よりも清浄度が著しく高く（付着異物や微粒子が著しく少ない）、安全性のより高い医薬・医療用ゴム栓を確実、且つ効率よく製造することができる製造方法を提供することである。本発明者らは、更に高度の清浄度を有するゴム栓の製造方法について鋭意検討した結果、ゴム栓の帶電を防止することは困難であり、一度付着した微粒子を全て除去することも困難なことから、製造過程でゴム栓に付着する異物や微粒子の量を如何に少なくするかということが重要であることを知得し、本発明に至った。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、配合・混練工程、成形工程、洗浄工程、乾燥工程、及び最終検査工程をこの順に経て医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法において、成形工程以降の工程を空気清浄度が段階的に高レベルとなる工程雰囲気下に実施することを特徴

とする高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓を製造する方法が提供される。

【0007】

【発明の実施の形態】次に発明の好ましい実施の形態を挙げて本発明を更に詳細に説明する。本発明の医薬・医療品用のゴム栓（以下では単にゴム栓と称することがある。）の製造に使用される材料は、ゴム栓の製造に従来から使用されているゴム材料及びこれを用いたゴム栓と組合させて使用されているプラスチック材料がいずれも使用でき、特に制限されない。ゴム材料としては、例えば、ブチルゴム、塩素化ブチルゴム、臭素化ブチルゴム、ジビニルベンゼン共重合ブチルゴムなどのブチル系ゴム、ポリイソブレンゴム（高～低シス1, 4結合）、ポリブタジエンゴム（高～低シス1, 4結合）、スチレン-ブタジエン共重合ゴムなどの共役ジエン系ゴム、エチレン-プロピレン-ジエン三元共重合ゴム（EPM）、SBSやSISなどの熱可塑性ゴム（TPE）等が挙げられる。プラスチック材料としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアミド、ポリエステルなどが挙げられる。

【0008】又、本発明におけるゴム栓は、上記のゴム材料と加硫剤、充填剤および／または補強剤、着色剤、老化防止剤などの配合剤を混練して得られる加硫性ゴム組成物（コンパウンド）を用い、圧縮成形や射出成形などのゴム栓の従来公知の成形方法を用いることによって製造される。使用する配合剤は、従来から医薬品用及び医療具用のゴム栓の製造に使用されているものがいずれも使用でき、特に制限されない。

【0009】ゴム栓としては、全体が加硫性ゴム組成物のみで製造されたもの、その少なくとも薬品等と接触する面がフッ素樹脂、ポリエチレン等のプラスチックフィルムでラミネートされたもの（プラスチックラミネートゴム栓）、輸液バッグなどのプラスチック製口部に融着により接合させるための上記ゴムとプラスチック部材との組立て成形体などが挙げられるが、本発明においてはゴム栓の形状や構造は特に限定されない。具体的には、例えば、バイアル用ゴム栓（粉末製剤用ゴム栓、液剤用ゴム栓、凍結乾燥製剤用ゴム栓など）、輸液製剤用ゴム栓、注射器用及び容器兼用注射器のピストン（滑栓）やキャップなど、ゴム栓とプラスチック部材との組立成形体（例えば、ブルトップ式ゴム栓、上記の輸液バッグ用口部ゴム栓など）などが挙げられる。尚、本発明における医薬・医療品用ゴム栓は、上記のような医薬品用及び医療具用のゴム栓をいう。

【0010】本発明の医薬・医療品用のゴム栓は、

(1) ゴム材料と各種配合剤の秤量及び秤量されたこれらを混練して加硫性ゴム組成物（コンパウンド）を製造する配合・混練工程、(2) 得られたコンパウンドをシート状に加工し、このシート状コンパウンドを用いて圧縮成形、射出成形などによって所定の形状及び構造のゴ

ム栓に成形及び加硫し、離型後、得られた多数のゴム栓が連結した成形シートからゴム栓を一個ずつ切り離し、必要により目視による外観検査を行う成形工程、(3) ゴム栓を洗浄して付着物や溶出物を洗い流す洗浄工程、(4) 洗浄されたゴム栓を更に洗浄し、乾燥する乾燥工程及び(5) 最終検査工程を順に経、適合品とされたゴム栓が袋詰めされ、梱包工程で箱詰めされる。

【0011】本発明の高度に清浄な医薬・医療品用ゴム栓の製造方法は、成形工程以降の工程を、空気清潔度が段階的に高レベルとなる工程雰囲気で実施することが特徴である。ゴム栓を製造する作業雰囲気は、理想的には全工程を清浄化された雰囲気下、即ち、クリーンルーム内で実施することであり、空気清潔度のレベルによっては可能である。

【0012】しかしながら、本発明のゴム栓の製造方法においては、上記のように段階的に空気清潔度が高レベルとなる工程雰囲気中で、成形工程以降の工程を実施するものである。好ましい実施態様は、乾燥工程及び検査工程を成形工程及び洗浄工程よりも清潔度が高いレベルにある工程雰囲気で実施する態様である。更に好ましい実施態様は上記の実施態様に加えて洗浄水の品質も段階的に高品質とする態様である。洗浄水の品質に関しては洗浄工程及び乾燥工程において説明する。

【0013】ゴム栓製造の最初の工程である配合・混練工程（1）では、原料ゴム及び各種配合剤を秤量し、これらを混合機を用いて混練する。配合時や混練時の配合剤の浮遊を抑制あるいは除去することは困難ではないが、最終製品のゴム栓の清潔度への影響は少ないので、配合混練工程では可視塵埃のない作業雰囲気とすれば充分である。尚、混練工程では、例えば、ニーダー、インターナルミキサー、バンパリーミキサーなどの密閉式混合機の使用が好ましい。混練後、混合機から取り出したコンパウンド（加硫性ゴム組成物）は放冷された後、成形工程に搬送される。

【0014】成形工程では、ゴム栓の種類によってはコンパウンドを、例えば、フィーダー、ルーダーやロールなどを用いて所定の厚さのシートに加工し、シート状のコンパウンドは熟成及び冷却するために一時的に貯蔵される。一次貯蔵されたシート状コンパウンドは、圧縮成形や射出成形等の通常のゴム栓の成形に使用される成形機を用い、所定形状の加硫したゴム栓に成形される。ゴム栓は、多数が1枚のシートに連結された状態で離型され、個々に切り離され、必要により目視検査を経て清潔なSUS等の鋸びない金属製などのコンテナーに入れられる。

【0015】成形工程ではシート状コンパウンドおよび離型・分離されたゴム栓が工程雰囲気に曝される。ゴム栓は次の洗浄工程で洗浄されるが、成形工程における付着物を少なくするうえで成形工程の雰囲気は出来るだけ清潔度が高いことが好ましいが、種々検討した結果、以

下に説明する空気清浄度レベル1の雰囲気が適当である。コンテナーに入れられたゴム栓は次の洗浄工程に搬送される。尚、プラスチックラミネートゴム栓以外のゴム栓では、種類によっては、上記の多数のゴム栓が連結した成形シートに架橋（硬化）性シリコーン組成物を塗布し、これを架橋させてゴム栓表面に固着させるシリコーン処理を施す場合がある。しかし、このようなゴム栓も次の洗浄工程を経ることにより未反応のシリコーンは完全に除去され、最終製品の清浄度のレベル低下は防止される。

【0016】洗浄工程でゴム栓は表面に付着した異物、微粒子などが洗い流される。本発明の洗浄工程は以下の3つの洗浄処理工程を含んでいる。

- (1) ゴム栓を、用水をアルカリ性に調整した洗浄水に浸漬し、高圧水蒸気で処理するアルカリ洗浄処理工程、
- (2) アルカリ洗浄されたゴム栓を、用水を酸性に調整した洗浄水で中和処理する酸洗浄処理工程、及び
- (3) 酸洗浄されたゴム栓を、(2) 及び(3) の処理工程における用水よりも高品質の洗浄水で仕上げの洗浄を行う温水洗浄処理工程。

【0017】本発明においては、上記の3つの処理工程を、従来と同様に、それぞれ独立した3つの処理槽を用いて上記の順に実施することもできるが、処理後に次の処理槽へ順次搬送するときのゴム栓への異物・微粒子の付着を防止し、洗浄効果を高めるために、3つの洗浄処理工程を1つの処理槽中で実施し、次の洗浄処理のためのゴム栓の搬送を行わないことが好ましい。以下では上記の3つの洗浄処理工程を全て1つの処理槽で行う場合について説明する。

【0018】成形工程から搬送されたゴム栓は、人手によってコンテナーから耐アルカリ性及び耐酸性の洗浄用容器、例えば、ステンレス製の金網かごなどにロット単位で移される。最初のアルカリ洗浄処理工程(1)は、ゴム栓の表面に付着した汚れ、異物、微粒子、ゴム栓からの溶出物及びバイロジエン（発熱性物質）などを除去する工程である。本処理工程は後述のように加圧下に実施することから、処理槽としてオートクレーブ（好ましくは縦形）が用いられる。洗浄水としては、用水をアルカリ剤、例えば、NaOHでpHを8～12、好ましくはpH8.5～11に調整した水溶液（通常、NaOHの0.05～0.15重量%水溶液）が使用される。アルカリ剤はNaOHに限定されず、これ以外のアルカリ性物質も使用可能である。

【0019】用水としては、本処理工程(1)及び次の中和処理工程である酸洗浄処理工程(2)においては、井戸水等の原水をイオン交換樹脂や電気的イオン交換(Electrolytic Deionization)によるイオン交換水、原水を限外濾過あるいは逆浸透濾過した清浄水も使用できるが、より少ない洗浄回数で、洗浄水による新たな微粒子の付着を回避する上で、好ましくは殺菌した原水を

限外濾過または逆浸透濾過した後、前記同様にしてイオン交換した高品質水（それぞれRO水、UF水と称する）の使用である。

【0020】ゴム栓が入った金網かごをオートクレーブ中のアルカリ性洗浄液に浸漬し、通常、100～150°C（オートクレーブ内部圧力0～4kgf/cm²G）、好ましくは110～145°C、更に好ましくは130～140°Cでゴム栓を処理する。処理時間は、処理温度にもよるが、通常10～90分である。ゴム栓はそのゴム材料によっては熱劣化するものもあるので、処理温度及び時間は処理効果とゴム栓の劣化を考慮して決めることが必要である。

【0021】また、アルカリ洗浄処理及び他の洗浄処理も、金網かごなどを縦形オートクレーブの中心軸の回りにゆっくり回転または上下動させて行うが、洗浄処理中にゴム栓同士が自着するブロッキングが生じる場合がある。ブロッキングが生じるとゴム栓同士が自着した部分は洗浄処理が行われず、また、自着の部位によっては洗浄液が乾燥後も残存することになることから、ブロッキングはゴム栓の製造効率（歩留）の低下の原因となる。アルカリ洗浄液の使用形態は、バッチ式、連続式のいずれでもよく、一度使用した洗浄液は、廃液として処理することがゴム栓の清浄度を高めるうえで好ましい。また、洗浄工程で使用する処理槽は、工程雰囲気中の異物や微粒子の落下を防止して金網かごの出し入れを下方部で行えるように、その下部に開閉扉が設けられた縦型処理槽が好ましい。処理槽の構造や形状などは特に限定されない。

【0022】尚、本発明においては、必要により、アルカリ洗浄処理する前に、イオン交換水などの清浄水も使用できるが、好ましくは前記の高品質水を用いてゴム栓に付着した汚れ、異物や微粒子などを予備的に除去するための前（予備）洗浄処理を行うこともできる。前洗浄処理は上記のオートクレーブ中で実施することもできるが、蓋付き（好ましくは下部に）縦型処理槽内で密閉状態で、室温～50°Cの温度で、前記の金網かごなどを回転又は上下動させながら実施することが、前洗浄処理中に工程雰囲気中の異物や微粒子などが処理槽中へ落下することを防止できるので好ましい。洗浄水はバッチ式又は連続式で、処理槽に加え、前洗浄処理後は廃液として処理することが好ましい。

【0023】次の酸洗浄処理工程(2)は、アルカリ洗浄処理でゴム栓に付着したアルカリ分を中和する工程であり、アルカリ洗浄液を排出した後、オートクレーブに酸性の中和液を加え、密閉状態で、アルカリ洗浄と同様に金網かごを回転または上下動させて行う。中和液は弱酸性で十分であり、又、中和剤としての酸は特に限定されず、例えば、塩酸等の鉱酸が用いられ、通常、塩酸の0.05重量%水溶液（用水はアルカリ洗浄の場合と同様であり、高品質水の使用が好ましい）が用いられる。

処理温度は特に限定されず、通常、室温～50℃程度で、処理時間は10～20分程度である。酸洗浄液の使用形態は、バッチ式でも連続式でもよいが、一度使用した酸洗浄液は、廃液として処理することが好ましい。

【0024】最後の温水洗浄処理工程（3）は、中和処理されたゴム栓を洗浄工程の最後の処理工程として、前記の（1）及び（2）の処理工程における用水よりも清潔度（品質）の高い洗浄水を用い、酸の除去とともに洗浄水中の微粒子が新たにゴム栓に付着することを防止した仕上げの洗浄である。この処理工程も他の処理工程と同様に密閉状態で金網かごを回転または上下動させて行う。温水洗浄の温度は特に制限されないが、通常、室温～50℃程度の温度である。洗浄水の使用の形態はバッチ式でも連続式でもよい。洗浄水は、前記の高品質も使用出来るが、より少ない洗浄回数で、洗浄水による新たな微粒子の付着を防止するために前記の高品質水を蒸留した最高品質水の使用が好ましい。温水洗浄後、洗浄水はオートクレーブから排出され、廃液として処理することが好ましい。温水洗浄処理工程終了後、オートクレーブから洗浄液を排出し、ゴム栓はオートクレーブ内で金網かごに入れられたまま十分に水切りされ、次の乾燥工程に搬送される。

【0025】以上のように洗浄工程においては、洗浄処理中にゴム栓が工程の雰囲気に曝されることはないので、洗浄工程の雰囲気は、空気清潔度レベル1が適当である。又、洗浄工程における用水は、それに含まれる微粒子が新たにゴム栓に付着することを防止するために、アルカリ洗浄処理及び酸洗浄処理においては前記の高品質水を、温水洗浄処理では上記の最高品質水を使用することが好ましい。さらに、各洗浄処理で使用した洗浄水は、再使用可能であるが、上記のように廃液として処理し、再使用しないことがゴム栓の清潔度を高めるうえで好ましい。

【0026】洗浄工程に続く乾燥工程は、洗浄工程の最後の温水洗浄処理工程（3）で洗浄されたゴム栓を、さらに前記の温水洗浄処理工程における洗浄水と同等の最高品質の高い洗浄水のシャワーで洗浄するシャワー洗浄処理する工程と洗浄処理されたゴム栓を乾燥させる工程を含んでいる。ここで使用する洗浄水は、温水洗浄処理工程における洗浄水と同様であり、新たな微粒子の付着を防止するうえで前記の最高品質水が好ましい。

【0027】シャワー洗浄処理工程では、洗浄水による新たな微粒子の付着を防止して前の洗浄工程では除去しきれなかった微粒子の除去をより徹底させるために、例えば、メッシュコンベアーベルトなどで搬送されるゴム栓の全面に最高品質水のシャワーを浴びせ、シャワーの一方向の水流とその衝撃で残留微粒子などを洗い落とす処理工程である。上記の洗浄工程及び乾燥工程におけるシャワー洗浄処理で処理されたゴム栓は、洗浄工程での残留異物や微粒子などがあった場合も、これらは極めて

高レベルで除去される。

【0028】従って、乾燥工程は、洗浄工程までの清潔度レベル1よりも清潔度の高い清潔度レベル2の工程雰囲気下で実施することで、本工程におけるゴム栓への新たな微粒子の付着をより完全に防止することができる。

【0029】乾燥工程を上記の高レベルの空気清潔度雰囲気で実施することから、シャワー洗浄されたゴム栓の乾燥には、一般的に用いられている熱風による乾燥は、ゴム栓に新たに微粒子などを付着させることになる場合

10 もあるので好ましくなく、遠赤外線の照射および／または高周波を照射して加熱する方法を用いることが好ましい。遠赤外線の照射は、ゴム栓の表面の水の乾燥には適しているが、ゴム栓内部の水の乾燥には適していない。特に好ましい乾燥方法は高周波加熱である。ゴム栓のゴム材料が極性のゴムの場合には高周波によってゴム自体も加熱され、ゴム栓内部の水も表面の水と同時に除去（乾燥）される。ゴム材料が非極性のものでも、使用する配合剤によっては極性の物質も添加されており、そのためゴム自体も加熱され、極性ゴムの場合と同様の効果が奏される。高周波加熱の発熱出力は、特に制限されないが、通常1～5KW程度であり、メッシュコンベアベルトに沿って複数箇所に設置することが乾燥効果を高めるうえで好ましい。乾燥されたゴム栓は検査工程に送られる。

【0030】本発明において空気清潔度レベル1とは、S1によるクラスがM6.5（米国連邦規格のクラス100,000）～M4.5（同クラス1,000）をいい、空気清潔度レベル2とは、M5.5（同クラス10,000）～M3.5（同クラス100）をいう。本発明においては、清潔度レベル2は清潔度レベル1よりも清潔度は高い。可能な限り、いずれの工程も空気清潔度をより高位のレベルとすることが好ましいが、各工程を実施する区域（建屋あるいは部屋）は、それぞれ建坪が大きく、これらの区域の密封性を高めるために費用が嵩み、ゴム栓の製造コストの上昇を招くことから、限度がある。好ましくは、少なくとも成形工程以降の工程を上記の空気清潔度レベルで、更に好ましくは大気圧よりもやや加圧した条件下で実施することである。

【0031】本発明において洗浄水の品質を段階的に高品質とするということは、前記の洗浄工程における温水洗浄処理工程（3）の洗浄水の品質を、アルカリ洗浄処理工程（1）及び酸洗浄処理工程（2）の用水の品質より高くし、さらに乾燥工程における洗浄処理工程の洗浄水の品質を上記の温水洗浄処理工程（3）の洗浄水と同等以上の清潔度とすることである。

【0032】前述のように、ゴム栓は摩擦帶電しやすい高分子から形成されているので、必要に応じ、成形工程でシート状に加工されたコンパウンド、洗浄工程に付する前のゴム栓、洗浄工程終了後のゴム栓、あるいは乾燥工程を終えたゴム栓などのいずれかを摩擦帶電の大きい工

程で除電（帯電除去）処理することが好ましい。更に、工程間のゴム栓の搬送を人手を介さずに無人自動搬送することもゴム栓の清浄度を高めるうえで好ましいことである。

【0033】除電処理方法としては、非接触でゴム栓の帯電除去処理が可能な工程雰囲気の空気をイオン化させる無声コロナ放電除去器や放射性静電気除去機などの静电除去器を用い、工程雰囲気の空気の電気伝導性を高め、ゴム栓の電荷を空気中に放射して消滅させる方法が好ましい方法として挙げられる。さらに好ましいのはイオン化された空気を直接ゴム栓に吹き付ける送風型である。上記のような静電気除去機は、種々市販されており、適当なものを選択、使用することができ、特に制限されるものではない。又、上記各工程の清浄空気をイオン化して供給することもできる。

【0034】最後の最終検査工程は、乾燥工程と同じレベル2の空気清浄度雰囲気中で実施される。ゴム栓は、例えば、CCDカメラにより全外観（表面）が自動検査され、成形不良、焼き込み異物などの異物混入、異物付着などの有無を検査し、不適合品は除去、廃棄処分される。この検査ではわからない付着微粒子は、適合品のゴム栓について抜き取り検査で、日本薬局方第13改正の注射剤の不溶性微粒子の試験法に準じて試験され、この試験に適合したロットのゴム栓は、検査工程と同じ雰囲気中でプラスチック製無塵袋に詰め、袋詰めされたゴム栓は梱包工程で箱詰めされる。梱包工程は、特に清浄化された雰囲気でなくともよいが、できれば空気清浄度レベル1の雰囲気中で実施することが好ましい。検査工程では、検査前および／又はあとに除電処理を行い、最後の付着微粒子の除去を行うことが好ましい。

【0035】本発明のゴム栓の製造においては、人が関与することの多い工程間のゴム栓の搬送は無人自動搬送とすることが好ましい。無人自動搬送手段としては、例えば、(i)床面下に敷設した誘導路上を電動駆動車を走行させる方式、(ii)天井に設けた軌道に懸垂した状態で、それに設置された電動駆動装置によって移動させる方式などの従来公知の方式による自動搬送手段がいずれも使用でき、自動搬送手段は特に限定されない。全ての工程が同一階で実施される場合は(i)の方式が好ましく、例えば、工程によって1階と2階で実施される場合は上記の2つの方式の併用が好ましい。ゴム栓（コンテナーなどに入れた）の積み降ろしは人手でも、自動化のいずれでもよいが、自動化が好ましい。尚、無人自動搬送機の運行及び各工程におけるゴム栓の保管管理を、ゴム栓の製造計画に従ってコンピュータ制御することにより、ロット違いや積み忘れなどの人手による搬送で見られるトラブルを確実に防止することができる。

【0036】

【実施例】以下に実施例及び比較例を挙げて本発明を具体的に説明する。

【0037】実施例1

塩素化ブチルゴム（エクソンモービル化学社製HT-1066）を用いたバイアル用ゴム栓（天面部（フランジ）の外径（笠径）が19mm、笠厚が3.2mm、足径が13mm、足高が5mm、全高が8.2mm）を圧縮成形により1000個作製した。前記の配合・混練工程は大気をフィルターを通して塵埃を除いた大気雰囲気中で、前記の成形工程及び洗浄工程はM6.5の清浄度雰囲気中で、前記の乾燥工程及び検査工程はM5.5の清浄度雰囲気中で実施した。

【0038】洗浄工程は下蓋付きオートクレーブを用いて行った。最初のアルカリ洗浄処理は、用水として殺菌した井戸水を逆浸透膜で通過し、次いで電気交換式純水製造装置でイオン交換した高品質水を用い、これに苛性ソーダを0.1%濃度に溶解したアルカリ水を使用した。オートクレーブに上記のゴム栓を入れた円筒状のステンレス製金網かごを挿入し、下蓋を閉め、アルカリ水をゴム栓の全容積の3倍量充填し、金網かごを5回/分のレートで上下動させながら内温を160℃に上げ、沸騰下に1時間処理した。加熱を止め、液温を80℃まで冷却してからアルカリ洗浄水を排出した。

【0039】次に、上記の高品質水の0.05%塩酸水溶液（室温）を上記同様オートクレーブに充填し、金網かごを上下動させながら、加温せずに酸洗浄を10分間行った。その後、酸洗浄液を排出し、金網かごを引き続々上下動させて水切りを行った。最後に、上記の高品質水の蒸留水である最高品質水を上記同様オートクレーブに充填し、加温せずに10分間金網かごを上下動させて洗浄した。洗浄水を排出し、水切りした後オートクレーブの下蓋を開け金網かごを取り出した。

【0040】洗浄工程を終えたゴム栓を金網かご毎、次の乾燥工程へ無人自動搬送機で搬送した。M5.5の清浄化された雰囲気の乾燥工程で、金網からゴム栓を人手でホッパーへ移し、次の検査工程にまで至るステンレス製メッシュコンベヤーにゴム栓同士が重ならないように自動化されたフィーダーでゴム栓を載置した。ここでは、先ずゴム栓はコンベヤーの進行につれて、シャワー洗浄ゾーンで最初にコンベヤーの上方から、次いで下方から、それぞれ一方向の最高品質水によるシャワーで合計15秒間洗浄され、自然落下で水切りされながらゴム栓は乾燥ゾーンに至り、ここで高周波加熱装置からの高周波で加熱、乾燥され、ゴム栓は検査工程に運ばれる。シャワー洗浄水は、上記の最高品質水を用いた。

【0041】M5.5の清浄度雰囲気の検査工程に乾燥工程からメッシュコンベヤーでゴム栓は搬送される。上記の洗浄工程においては、洗浄前の、洗浄工程終了後の、また検査工程では全工程を終えたゴム栓を、それ適宜10個抜き取り、無塵袋に収納し、クラス1.000の試験室でそれぞれのゴム栓の微粒子付着個数を下記の方法で測定した。尚、洗浄工程終了後のゴム栓は検

査室で高周波加熱により乾燥させた。

【0042】〔微粒子数の測定方法〕日本薬局方第13改正(第一追補)の一般試験法64.注射剤の不溶性微粒子試験法に準じ、光遮蔽型自動微粒子測定装置(RION KL-01:リオン社製自動微粒子計測器)を用いて不溶性微粒子の個数を測定した。抜き取った10個のゴム栓をピンセットで500ml用特注硬質ガラス製バイアルに入れ、0.4μm次いで0.2μmのフィルターを通して無塵水300mlを加え、シーロンフィルム(富士フィルム社製)でシールし、ゴム栓がおよそ1秒間に2回転するように手で20秒間振とうさせた。1時間静置後、内溶液を10ml採取し、測定する。同様にして合計3回測定し、その平均値を求めた。結果を表1に示す。

【0043】比較例1

成形工程及び洗浄工程の空気清潔度を配合・混練工程の空気清潔度とし、乾燥工程をM6.5の清潔度雰囲気で実施する以外は実施例1と同様にしてゴム栓1000個*

表1

		粒子径(μm)				
		>2	>5	>10	>20	>30
洗浄前	実施例1	232	54	10	0	0
	比較例1	513	147	81	0	0
	比較例2	229	61	9	0	0
	比較例3	581	161	38	0	0
洗浄工程終了後	実施例1	25	1	0	0	0
	比較例1	48	2	2	0	0
	比較例2	28	0	0	0	0
	比較例3	50	2	1	0	0
乾燥工程終了後	実施例1	18	0	0	0	0
	比較例1	31	8	0	0	0
	比較例2	23	1	0	0	0
	比較例3	34	7	0	0	0
検査工程で除電処理	実施例2	10	0	0	0	0

【0047】

【発明の効果】以上の如き本発明により、各工程の雰囲気の空気の清潔度を前記レベルに管理し、洗浄工程などで使用する洗浄水の清潔度を検査工程に近づくほど高

*を作製した。実施例1と同様にして微粒子の個数を測定した。結果を表1に示した。

【0044】比較例2

成形工程から乾燥工程までをM6.5の清潔度雰囲気下に、検査工程をM5.5の清潔度雰囲気下に実施する以外は実施例1と同様にして1000個のゴム栓を作製し、微粒子の個数を測定した。結果を表1に示した。

【0045】比較例3

成形工程及び洗浄工程を配合・混練工程の空気清潔度雰囲気下に、乾燥工程以降をM5.5の清潔度雰囲気下に実施する以外は実施例1と同様にして1000個のゴム栓を作製し、微粒子の個数を測定した。結果を表1に示した。

【0046】実施例2

最終検査工程で実施例1のゴム栓100個を抜き取り、イオンプローラにより除電処理し、10個を抜き取り、実施例1と同様にして微粒子個数を測定した。その結果を表1に示した。

め、さらに除電処理を組み合わせることで、従来に比べて格段に清潔度の高い(異物および微粒子付着量が著減した)医薬・医療用ゴム栓を製造することができる。

フロントページの続き

F ターム(参考) 3B201 AA46 AB02 BB01 BB21 BB82
BB89 BB90 BB92 BB96 CB12
CC11 CD41
4F213 AA45 AH63 AM25 WA04 WA05
WB01 WC01 WF01 WK01 WK03
WW01 WW05 WW06 WW21 WW38